

**Análisis de Costo-efectividad de la Termoterapia, en comparación con el
Glucantime, para el tratamiento de pacientes con leishmaniasis cutánea
en Colombia 2015**

**Cost-effectiveness analysis of thermotherapy compared with Glucantime
in patients with cutaneous leishmaniasis in Colombia 2015**

Jaiberth Antonio Cardona-Arias¹ Mery Patricia Tamayo Plata²

¹ Estudiante Maestría en Economía aplicada. Microbiólogo y Bioanalista, MSc Epidemiología. Profesor Escuela de Microbiología Universidad de Antioquia. UdeA, Calle 70 No. 52-21, Medellín, Colombia.

² Asesora, Economista, MSc Economía aplicada, PhD Economía. Profesora Escuela de Economía y Finanzas, Universidad EAFIT. Medellín, Colombia.

Trabajo de grado Maestría en Economía aplicada. Medellín. Universidad EAFIT. Escuela de Economía y finanzas, 2016.

Se presenta en formato publicable de revista con las siguientes secciones: resumen, introducción, métodos, resultados, discusión, conclusión y referencias bibliográficas.

Resumen

Introducción: Leishmaniasis cutánea genera una elevada carga de la enfermedad en Colombia y los tratamientos disponibles presentan toxicidad sistémica, baja adherencia, contraindicaciones y alto costo.

Objetivo: Estimar la de costo-efectividad de la termoterapia, en comparación con el Glucantime, en pacientes con leishmaniasis cutánea de Colombia 2015.

Métodos: Estudio de costo-efectividad desde la perspectiva institucional en 8.113 casos incidentes. Se incluyeron datos de eficacia y seguridad terapéuticas, se realizó un costeo estándar y los desenlaces fueron los Años de Vida Ajustados por Discapacidad (DALYs) y el número de pacientes curados. Las fuentes de información fueron el Sistema de Vigilancia en Salud Pública de Colombia, estudios de carga de la enfermedad y un metanálisis desarrollado por el investigador principal de este estudio. Se estableció la costo-efectividad en términos incrementales y se evaluó la incertidumbre con el gráfico de tornado y simulaciones de Monte Carlo.

Resultados: La aplicación de termoterapia cuesta \$1.530.444.433, el manejo de los efectos adversos \$89.162.112 y el de las fallas terapéutica \$915.460.665, mientras que en Glucantime fueron \$8.333.121.916, \$177.733.234 y \$1.239.616.610, respectivamente. Con Termoterapia cada DALY evitado cuesta \$6.290.510 y cada paciente curado \$214.835, en Glucantime \$12.936.660 por DALY evitado y \$258.231 por paciente curado. En las simulaciones de Monte Carlo la termoterapia fue dominante para los DALYs evitados en el 67,9% de los casos y fue altamente costo-efectiva para los pacientes curados en un 72%.

Conclusión: En Colombia la termoterapia puede incluirse como una estrategia costo-efectiva para el manejo de la Leishmaniasis cutánea en, su incorporación en las guías de práctica clínica podría representar ahorros de aproximadamente 32 millones de pesos por cada DALY evitado y gastos de \$352.830 por cada paciente curado adicional, en comparación con el uso del Glucantime; esto evidencia la relevancia de su incorporación en nuestro país y otros con patrones parasitológicos, clínicos y epidemiológicos similares.

Palabras clave: Evaluación de Costo Efectividad; Leishmaniasis cutánea; Termoterapia; Gluconato de Sodio Antimonio; Colombia.

Abstract

Introduction: Cutaneous leishmaniasis generates a high burden of disease in Colombia and available treatments have systemic toxicity, poor adherence, contraindications and high cost.

Objective: To estimate the cost-effectiveness of thermotherapy, compared with Glucantime in patients with cutaneous leishmaniasis in Colombia 2015.

Methods: Cost-effectiveness Analyses from the institutional perspective in 8113 incident cases. Efficacy and safety data were included, standard costing were done and outcomes were the Disability Adjusted Life Years (DALYs) and the number of patients cured. The information sources were the Surveillance System in Public Health of Colombia, studies of disease burden and meta-analysis developed by the principal investigator of this study. The incremental cost-effectiveness was established and uncertainty was evaluated with graphic tornado and Monte Carlo simulations.

Results: The application of thermotherapy costs \$ 1 530 444 433, managing adverse effects \$ 89 162 112 and therapeutic failures \$ 915 460 665, while in Glucantime were \$ 8 333 121 916, \$ 177 733 234 and \$ 1 239 616 610, respectively. With thermotherapy each DALY averted costs \$ 6 290 510 and each patient cured \$ 214 835; in Glucantime \$ 12 936 660 per DALY averted and \$ 258 231 per patient cured. In Monte Carlo simulations thermotherapy was dominant for DALYs avoided in 67.9% of cases and was highly cost-effective for patients cured by 72%.

Conclusion: In Colombia thermotherapy can be included as a cost-effective strategy for the management of cutaneous leishmaniasis, their incorporation into clinical practice guidelines could represent savings of approximately 32 million pesos per DALY averted and expenses of \$ 352 830 per cured patient, compared to the use of Glucantime; this shows the importance of its inclusion in our country and others with parasitological, clinical and epidemiological patterns similar.

Keywords: Cost Effectiveness Evaluation; Cutaneous leishmaniasis; Thermotherapy; Antimony Sodium Gluconate; Colombia.

Introducción

La Leishmaniasis constituye una enfermedad de gran relevancia en salud pública, particularmente en el grupo de las transmitidas por vectores, dado que es endémica en 98 países y presenta aproximadamente 350 millones de personas en riesgo. Según la Organización Mundial de la Salud (OMS), su incidencia oscila entre 200.000 y 400.000 casos para leishmaniasis visceral y 700.000 a 1.200.000 en leishmaniasis cutánea; esta última está ampliamente distribuida en el mundo, con predominio en América, el Mediterráneo y Asia, con 70%-75% de la incidencia mundial concentrada en diez países, Colombia, Afganistán, Argelia, Brasil, Costa Rica, Etiopía, Irán, Perú, Sudán y Siria (Von Stebut, 2015; Alvar, 2012).

La enfermedad presenta una diversidad de formas que varían en gravedad, desde una úlcera cutánea que cicatriza espontáneamente hasta una enfermedad visceral; dando lugar a las tres formas básicas: *i*) cutánea (localizada y diseminada o difusa), *ii*) mucocutánea y *iii*) visceral o kala-azar, las cuales están determinadas por la especie del parásito que infecta y el estado inmunitario del huésped. En términos generales, afecta principalmente a las poblaciones más pobres, se asocia a malas condiciones de vivienda y falta de recursos económicos (Guerra, 2015; de Vries, 2015; Ruoti, 2013).

Aunque existen terapias efectivas para leishmaniasis cutánea, los tratamientos de primera línea (los antimoniales pentavalentes) presentan limitaciones en la seguridad y la costo-efectividad, al generar efectos adversos como artralgias, mialgias, alteraciones respiratorias y toxicidad sistémica; a esto se suma su contraindicación en múltiples grupos como las gestantes y el elevado costo de este grupo de fármacos en Colombia. Estas limitaciones han derivado en la necesidad de investigar tratamientos alternativos como la termoterapia, la cual ha presentado resultados favorables de eficacia y seguridad (Masmoudi, 2013; Cardona, 2015).

En relación con esta terapia, el investigador principal de este escrito desarrolló un metanálisis a partir de la aplicación de un protocolo *ex ante* de búsqueda y selección de estudios en 12 bases de datos; en éste se incluyeron ocho ensayos clínicos en los cuales se evaluó termoterapia en 622 pacientes con una eficacia del 73,2% (IC95% = 69,6-76,7) comparados con 667 infectados tratados con antimoniales pentavalentes en quienes se halló

con una eficacia estadísticamente igual (70,6% IC95% = 67,1-74,1). En este metanálisis se presentó una elevada heterogeneidad en los hallazgos, en la metodología de los estudios, las especies infectantes y otras características parasitológicas y clínicas que impiden extrapolar estos resultados para el caso colombiano (Cardona, 2015).

En el ámbito mundial, a pesar del abundante número de estudios sobre leishmaniasis cutánea, los manuscritos más se centran en aspectos clínicos y preclínicos, investigación epidemiológica sobre la magnitud y riesgos de la enfermedad, eficacia de medicamentos y revisiones sistemáticas sobre la calidad de los ensayos clínicos en esta enfermedad (Olliaro, 2013); mientras las investigaciones relacionadas con economía de la salud resultan exiguas. En orden de ideas, se dispone de una revisión sistemática de evaluaciones económicas que identifica, describe, clasifica y analiza la evidencia científica relacionada con evaluación económica de tecnologías en salud para leishmaniasis visceral, en la cual se concluye que los estudios más frecuentes corresponden a los análisis de costo-efectividad (Marinho, 2015).

En adición a lo anterior, en la literatura científica mundial se dispone de pocas evaluaciones económicas para leishmaniasis cutánea; lo cual se concluye luego de realizar una revisión sistemática de estudios publicados durante el periodo 1980-2014 en las bases de datos Medline-Pubmed, Medline-Ovid, ScienceDirect, Scielo, Health Technology Assessment y NHS-Economic Evaluation Database; con las siguientes estrategias de búsqueda: *i)* economic evaluation &leishmania, *ii)* costs &leishmania, *iii)* cost-effectiveness &leishmania, *iv)* cost-utility &leishmania, *v)* cost-benefit &leishmania. Con base en ello, se identificaron cinco evaluaciones económicas caracterizadas brevemente en los párrafos siguientes.

1. Un estudio corresponde a una evaluación económica incompleta, en la cual se determinaron los costos de pruebas de laboratorio, tratamiento y hospitalización, concluyendo que enfermedad representaba el 0,13% del presupuesto general de Guyana Francesa y 0,43% del presupuesto en Seguridad social (Dedet, 1991).
2. En Kabul, Afganistán, se desarrolló una evaluación de costo-efectividad para la administración intralesional e intramuscular de antimoniales, concluyendo que el costo del tratamiento estándar era de US\$27 (IC95% = 20-36) por paciente curado, mientras que el costo por Año de Vida Ajustado por Discapacidad (DALY en inglés) evitado con cada paciente curado era de US\$ 1,200 (IC95% = 761 - 1827) (Reithinger, 2007).

3. En Argentina, un estudio de costo efectividad de un programa de control vectorial y uno de diagnóstico temprano halló que, desde la perspectiva institucional, la Razón Incremental de Costo-Efectividad (RICE) para el diagnóstico precoz era US\$459 por DALY evitado y la RICE para la prevención con insecticida US\$16.478 por DALY evitado (Orellano, 2013).
4. En países de Latinoamérica se hizo un estudio de simulación sobre la costo-efectividad de una potencial vacuna para la enfermedad (Bacon, 2013).
5. En Colombia en el 2004, se realizó un estudio de Costo-efectividad del tratamiento durante un brote, estimando un costo por paciente tratado y curado con antimoniales de US\$345 (IC95% = 277-488). El costo por DALY evitado con el tratamiento se estimó en US\$15.215 (IC95% = 12.226-21.532) (Vega, 2007).

En adición a los estudios previos, en Colombia en el 2014 se realizó un estudio de costo efectividad para los tratamientos de primera línea para mayores de edad infectados, en la cual se concluye que el tratamiento más costo-efectivo es el basado en antimoniales pentavalentes, en comparación con la miltefosina, la pentamidina y la ausencia de tratamiento (Niño, 2014).

Lo expuesto evidencia que en Colombia, y en general en la literatura mundial, no se dispone de investigaciones económicas completas que comparen la costo-efectividad de la termoterapia frente a los antimoniales pentavalentes, en pacientes con leishmaniasis cutánea; lo cual es de gran relevancia para dar mayor eficiencia al uso de los recursos del sector salud (particularmente los destinados al control de enfermedades vectoriales) y generar evidencia sobre los potenciales beneficios clínicos, epidemiológicos y económicos de incorporar esta terapia a las guías de práctica clínica. Esto toma mayor importancia al tener presente que la leishmaniasis representó en el año 2012 el 4,7% de la carga de la enfermedad por causas parasitarias y transmitidas por vectores en el mundo con 3.374.000 DALYs y en Colombia en el año 2000 generó 1.356 DALYs (WHO World Health Organization, 2014).

En coherencia con lo expuesto el objetivo de este estudio fue calcular la costo-efectividad una terapia térmica, en comparación con el Glucantime, en pacientes con leishmaniasis cutánea de Colombia, 2015.

Materiales y métodos

Tipo de estudio: Análisis de Costo efectividad desde una perspectiva institucional, por medio de árbol de decisiones. Vale precisar que la medida de efectividad realmente corresponde a una medición de la eficacia de la intervención, debido a que la termoterapia no hace parte de las guías convencionales de tratamiento reconocidas por el Ministerio de Salud colombiano, por lo que no se dispone de datos verdaderos de su efectividad (medición de la curación en condiciones reales de los grupos que padecen la enfermedad).

Componentes de la pregunta PICOT-R: Población Intervención Comparador Desenlace (Outcome), Tiempo y Recursos.

Población: Casos incidentes de Leishmaniasis cutánea diagnosticados en Colombia durante el 2015, en total 8.113 casos según el Sistema Nacional de Vigilancia en Salud Pública (Instituto Nacional de Salud de Colombia, SIVIGLA, 2016).

Intervención: Aplicación de calor local (Termoterapia) por radiofrecuencia a 50°C durante 30 segundos con una frecuencia de tres veces por semana con equipo ThermoMed® Thermosurgery Inc. Phoenix-USA. La aplicación de la termoterapia inicia con la realización de asepsia en la lesión y anestesia local con xilocaína 2%, posterior a ello se aplica la termoterapia en el centro y los bordes activos de las lesiones hasta cubrirlas completamente; una vez finaliza esta fase se aplica ácido fusídico por 10 días (López, 2012).

Comparador: En el mercado se dispone de antimoniales pentavalentes, principalmente estibogluconato de sodio (Pentostam®) y antimoniato de meglumina (Glucantime®) los cuales son químicamente similares y varían en el contenido del antimonio (OPS Organización Panamericana de la Salud, 2013); aunque en Colombia el recomendado en el tratamiento de primera línea es el Glucantime.

Desenlaces: El desenlace primario fueron los DALYs evitados; el desenlace secundario fue el número de pacientes curados. La curación se definió la desaparición o re-epitelización de las lesiones, pérdida completa de la induración o aplanamiento de la lesión y desaparición de linfangitis o adenitis hasta tres meses después de finalizar el tratamiento, sin reactivación de la lesión ni aparición de nuevas lesiones o compromiso mucoso seis meses post tratamiento (OPS Organización Panamericana de la Salud, 2013).

Un DALY corresponde de un año de vida saludable perdido por muerte prematura y mide la carga de la enfermedad por causas específicas, con lo cual se puede tener una visión general y específica del estado de salud de una población, así como “*tomar decisiones,*

priorizar recursos, hacer comparaciones y seguimiento al sector salud” (Peñaloza R, 2014). En su cálculo se tiene en cuenta los siguientes componentes: *i)* expectativa de vida, la cual, según recomendación de los estudios previos de carga de la enfermedad en Colombia corresponde a 80 años para los hombres y 82,5 para las mujeres, *ii)* peso de la edad, con el cual se valoran más los años de vida saludable de los jóvenes por tener mayor capacidad productiva, *iii)* peso de la discapacidad, el cual relaciona la discapacidad específica de la enfermedad durante su periodo de duración y el tiempo perdido por morbilidad; esta toma un valor de cero para los estados ideales de salud y uno para estados equiparables a la muerte, *iv)* tasa de descuento, con la cual se da mayor importancia a los beneficios actuales, en comparación con los futuros (Peñaloza R, 2014).

Para su cálculo se combinan los años de vida perdidos (YLL) por muerte prematura y los años vividos con discapacidad (YLD) por una enfermedad con una gravedad y duración dadas, a partir de los siguientes estadísticos citados del manuscrito de Martínez, 2015, los cuales se basan en los informes de la OMS (Murray, 1996; Martínez, 2015; WHO World Health Organization, 2016).

$$\text{“YLL} = K C e^{rA} / (r + \beta)^2 \{ e^{-(r+\beta)(L+A)} [-(r+\beta)(L+A)-1] - e^{-(r+\beta)A} [-(r+\beta)A-1] \} + [(1-K)/r] (1-e^{-rL})$$

$$\text{YLD} = D K C e^{rA_s} / (r + \beta)^2 \{ e^{-(r+\beta)(L_d+A_s)} [-(r+\beta)(L_d+A_s)-1] - e^{-(r+\beta)A_s} [-(r+\beta)A_s-1] \} + [(1-K)/r] (1-e^{-rL_d})”$$

Los DALYs se estimaron en una hoja de cálculo de excel del programa de estudio de Carga Mundial de la enfermedad de la OMS (WHO World Health Organization, 2016) con los siguientes datos tomados del SIVIGILA y los estudios de carga de la enfermedad de Colombia 2005 y 2010 (Acosta, 2008; Instituto Nacional de Salud de Colombia, 2016; Peñaloza, 2014):

K = 0.5. Factor modulador de la ponderación de la edad. (0=Peso Nulo. 1= Peso total).

β = 0,04. Parámetro para la función ponderadora de la edad.

r = 0,03. Tasa de descuento para los años de vida por preferencia temporal.

C = 0,1658. Constante del modelo, ponderación de la edad estándar

A: Edad del paciente que murió por leishmaniasis, que corresponde a una mujer del grupo de edad entre 70-74 años y cuatro hombres en los grupos de edad, 0-4, 30-34, 45-49 y mayor de 80 años.

L: Expectativa de vida. Hombres 80 y mujeres 82,5 años.

D: Ponderación de la discapacidad. Según la recomendación de la OMS, para todos los grupos etarios tratados y no tratados con Leishmaniasis cutánea corresponde a 0,022875.

As: Edad del paciente al momento de la enfermedad, para esto se tomó la distribución porcentual por grupo etario y sexo de los casos incidentes de Leishmaniasis cutánea de Colombia y la edad media de inicio de cada grupo etario.

Ld: Duración del evento que, según los estudios de carga de la enfermedad de Colombia, para los grupos etarios entre 0-4, 5-14, 15-29, 30-44, 45-59, 60-69, 70-79 y mayores de 80 años, corresponden las siguientes duraciones 1.2, 10.4, 23.2, 36.5, 51.1, 64.6, 74.6 y 91.7, respectivamente (Acosta, 2008; Instituto Nacional de Salud de Colombia, 2016; Peñaloza, 2014).

Horizonte temporal: Un año que corresponde a la ventana de tiempo en la cual se registraron los casos incidentes de morbilidad y mortalidad por esta enfermedad; además es un tiempo suficiente para la evaluación de los desenlaces de interés, en la medida que los DALYs toman la morbilidad y letalidad por leishmaniasis del 2015, y la curación se define en función de un seguimiento de 6 meses. Dado este horizonte temporal, no se aplicó tasa de descuento.

Recursos: Se realizó un costeo por paciente expresado en pesos colombianos 2015 y validado por cinco expertos (3 médicos y 2 dermatólogos que atienden este tipo de pacientes) en las fases de identificación, medición y valoración. En la primera se identificaron los eventos generadores de costos directos descritos en las guías de manejo y por los expertos, estos incluyeron costos de la aplicación de la intervención (medicamentos, médico y enfermera), uso de ayudas diagnósticas y manejo de los efectos secundarios locales y sistémicos. En la medición se estableció la cantidad y frecuencia de uso de cada costo identificado. Para la valoración se tomaron los datos de los manuales tarifarios estandarizados para Colombia como SOAT (Seguro Obligatorio de Accidentes de Tránsito) y SISMED (Sistema de Información de Precios de Medicamentos), con lo cual se debe precisar que los resultados monetarios no corresponden a costos reales sino a tarifas asignadas para la negociación de la prestación de servicios de salud.

Fuentes de información: El número de casos incidentes se tomó de los registros oficiales del SIVIGILA, las probabilidades de curación y falla terapéutica, así como las de los efectos adversos locales o sistémicos, se tomaron de un ensayo clínico controlado fase III realizado en Colombia para evaluar la eficacia de la termoterapia y un metanálisis que evaluó

la eficacia terapéutica de la termoterapia en Leishmaniasis cutánea (López, 2012; Cardona, 2015).

Descripción del modelo de decisión: se construyó un árbol de decisión cuyo nodo inicial explicita las dos alternativas comparadas, e incluye los siguientes estados:

1. Curación o falla terapéutica, esta última incluye persistencia de la lesión, epitelización incompleta, induración, compromiso mucoso o reactivación de la lesión seis meses posteriores a la finalización del tratamiento.

2. Según los datos de seguridad terapéutica, el segundo estado incluye la curación sin efectos adversos, con efectos locales o sistémicos. Los efectos adversos se clasificaron según “*Common Terminology Criteria for Adverse Events v.3 (CTCAE)*”, en locales como dolor, ardor, prurito, eritema, edema e inflamación en el sitio de administración, y efectos sistémicos como anormalidades de laboratorio en los recuentos sanguíneos, química sanguínea y en las pruebas de función hepática, renal o pancreática (Trotti, 2003).

3. En caso de falla terapéutica se aplica tratamiento de rescate con antimoniales pentavalentes, en el cual se presentan dos posibilidades, curación o falla terapéutica.

4. En el cuarto estado se agregó el análisis de seguridad del tratamiento de rescate, incluyendo las tres posibilidades descritas en el estado dos.

No se incluyeron estados adicionales para el subgrupo que requeriría un segundo tratamiento de rescate dado que su probabilidad tendía cero, ni se tomó como desenlace final la muerte dada la baja letalidad de la leishmaniasis cutánea en Colombia (0,006%).

Supuestos del modelo: Los pacientes adherentes al tratamiento (no se presenta abandono), en caso de falla terapéutica todos reciben el tratamiento de rescate, los pacientes no recibieron otras terapias para la enfermedad tres meses antes de iniciar el tratamiento, al inicio del esquema los pacientes no presentan fallas renales, hepáticas, hematológicas, ni comorbilidades; se presentan menos de 10 lesiones por paciente y en sitios alejados de mucosa nasal u oral, ojos y orificios anal o urogenital. Cabe aclarar que la necesidad de asumir estos supuestos que, según los expertos representan las características de la mayoría de los pacientes, se debe a que el tipo de información registrado en el SIVIGLA no permitió hacer análisis de subgrupos.

Análisis de costo-efectividad: La razón costo-efectividad se expresó en términos del costo de cada DALY evitado y paciente curado en ambas alternativas. Se expresó la costo-

efectividad en términos incrementales para estimar el costo por cada DALY evitado o paciente curado adicional en el tratamiento con termoterapia, en comparación con el uso de Glucantime.

$$\text{Relación Incremental de Costo Efectividad (RICE)} = \frac{C}{E} = \frac{\text{Costos de Termoterapia} - \text{Costos de Glucantime}}{\text{DALYs evitados de Termoterapia} - \text{DALYs evitados de Glucantime}}$$

Análisis de sensibilidad: Se evaluó la incertidumbre derivada de los componentes del modelo de decisión por medio de análisis determinísticos de una vía con el gráfico de tornado, para cada evaluar el efecto de los cambios en las probabilidades de curación, los costos, los DALYs evitados y el número de pacientes curados; además se realizó análisis de sensibilidad probabilístico con simulaciones de Monte Carlo incluyendo microsimulación de 1000 personas, curva de aceptabilidad para diferentes umbrales o disposiciones a pagar y el Beneficio Monetario Neto. Se incluyeron los umbrales recomendados por la OMS (Tan-Torres, 2003) según la cual una tecnología en salud se considera altamente costo-efectiva para valores inferiores a un PIB/Per cápita (US\$ 6.056 para Colombia, 2015) y costo-efectiva para valores menores a tres PIB/Per cápita.

Para los análisis de sensibilidad se asumió que las probabilidades presentan una distribución β (beta) que toma valores en un rango cerrado de 0 a 1; mientras que los costos, los DALYs evitados y el número de pacientes curados siguen una distribución γ (gamma) que puede tomar cualquier valor mayor de cero. Se tomaron como medidas de variabilidad los límites de los intervalos de confianza de la eficacia (curación y falla) y seguridad (efectos adversos locales y sistémicos) de ensayos clínicos previos (López, 2012; Cardona, 2015); para los costos se tomó una dispersión del 30% correspondiente a la variabilidad en las tarifas usadas en las contrataciones de servicios de salud en Colombia, con lo cual los resultados expuestos se ajustan a la realidad de pago y contrataciones del país, para los DALYs y los pacientes curados se aplicó una variación relativa del 20%.

Los análisis se realizarán en software TreeAge Pro 2011.

Resultados

En la figura 1 se presenta un resumen del modelo de decisión, en él se observan las probabilidades de transición por los principales estados evaluados, así como los costos y efectos (DALYs).

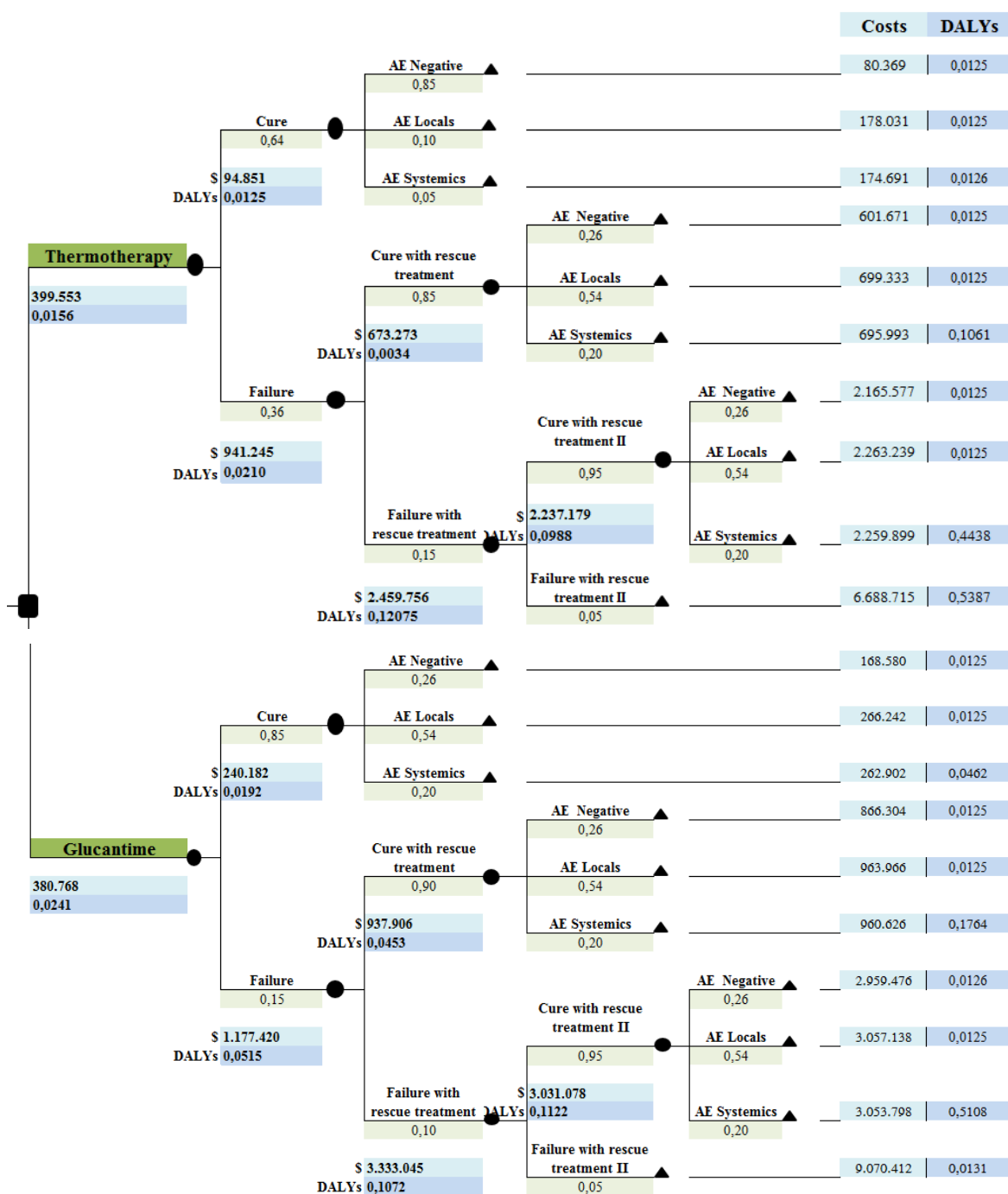


Figura 1. Árbol de decisión para analizar la costo-efectividad de la termoterapia, en comparación con el Glucantime, en el tratamiento de la leishmaniasis cutánea (Costos y DALYs por paciente)

En la tabla 1 se describen los costos identificados, medidos y valorados. En los pacientes que reciben termoterapia la aplicación de la intervención presentó costos por

\$1.530.444.433, el manejo de los efectos adversos locales \$61.798.174 y los sistémicos \$27.363.938; en los pacientes que presentan falla terapéutica y reciben tratamiento de rescate basado en antimoniales pentavalentes los costos de su aplicación y las ayudas diagnósticas que estos subsumen para vigilar los efectos locales y sistémicos genera un total de \$2,978.389.173. En los pacientes con Glucantime la aplicación cuesta \$8.333.121.916, el manejo de los efectos locales \$79.113.819, los sistémicos \$98.619.415, el manejo de las fallas terapéuticas \$1.239.616.612.

Tabla 1. Costeo estándar para Termoterapia y Glucantime.

	Item identificado	Frecuencia	Costo unitario
Termoterapia	ThermoMED (crio)	1	42.837
	Consulta Médica	5	23.580
	Enfermera (curaciones)	2	13.952
Glucantime	Glucantime	70	4.500
	Enfermera (curaciones)	20	13.952
	Consulta médica	4	23.580
	Creatinina	3	11.004
	BUN	3	7.860
	AST/ALT	3	34.192
	Amilasa	3	12.773
	HLG	3	28.493
	ECG	1	32.226
Efectos locales	Mialgia	1	1.350
	Artralgia	1	1.350
	Cefalea	1	1.350
	Dolor abdominal	1	3.360
	Fiebre	1	1.350
	Vómito, Nauseas, Anorexia, Diarrea	1	5.190
	Infección de la lesión	1	83.712
Efectos Sistémicos	Renales	1	18.864
	Pancreáticos	1	12.773
	Hepáticos	1	34.192
	Hemáticos	1	28.493

Al desagregar lo costos en cada uno de los estados de transición del modelo, para termoterapia se encontró que los costos de un paciente curado son \$433.091 si falla la terapia térmica y debe suministrarse tratamiento de rescate el costo asciende a \$1.996.997, y ante la necesidad de un segundo tratamiento de rescate se incrementaría hasta \$6.688.715; cabe aclarar que estos valores incluyen los costos inherentes al manejo de los efectos adversos en cada estado. Para los tratados con Glucantime, el valor de encontrado en las mismas condiciones sería \$697.724, \$2.790.896 y \$9.070.412, respectivamente.

Tabla 2. DALYs de los estados clínicos de modelo de decisión.

Estados del modelo de decisión	Termoterapia				Glucantime			
	N	YL L	YLD	DAL Y	N	YL L	YL D	DAL Y
Curación tratamiento inicial								
Sin efectos adversos	4413	0,0	55,2	55,2	1793	0,0	22,4	22,4
Con efectos locales	519	0,0	6,5	6,5	3724	0,0	46,6	46,6
Con efectos sistémicos	260	0,0	3,3	3,3	1379	46,5	17,2	63,7
Curación tratamiento de Rescate I								
Sin efectos adversos	645	0,0	8,1	8,01	285	0,0	3,6	3,6
Con efectos locales	1341	0,0	16,8	16,8	591	0,0	7,4	7,4
Con efectos sistémicos	497	0,0	6,2	6,2	219	35,9	2,7	38,6
Curación tratamiento de Rescate II								
Sin efectos adversos	108	0,0	1,4	1,4	30	0,0	0,4	0,4
Con efectos locales	225	0,0	2,8	2,8	62	0,0	0,8	0,8
Con efectos sistémicos	83	35,9	1,0	36,9	23	11,5	0,3	11,8
Falla tratamiento de Rescate II								
Falla + Efectos adversos	22	11,5	0,3	11,8	6	0,0	0,1	0,1

Con respecto a la efectividad, en los pacientes tratados con termoterapia se presentaron 149,0 DALYs los cuales se generan en mayor medida por los años de vida perdidos en los pacientes que reciben un segundo tratamiento de rescate con antimoniales pentavalentes y presentan efectos adversos sistémicos (estos constituyen el grupo con mayor riesgo de morir, especialmente si se encuentra en los extremos de la vida o presenta enfermedades relacionadas con inmunosupresión) y la discapacidad general que dependen en gran medida de los casos incidentes. Para el grupo de Glucantime se calcularon 195,6 DALYs explicado en mayor medida en el componente de años de vida perdidos por el grupo de pacientes que presentan efectos adversos sistémicos, y en el componente de la discapacidad por la incidencia acumulada (Tabla 2).

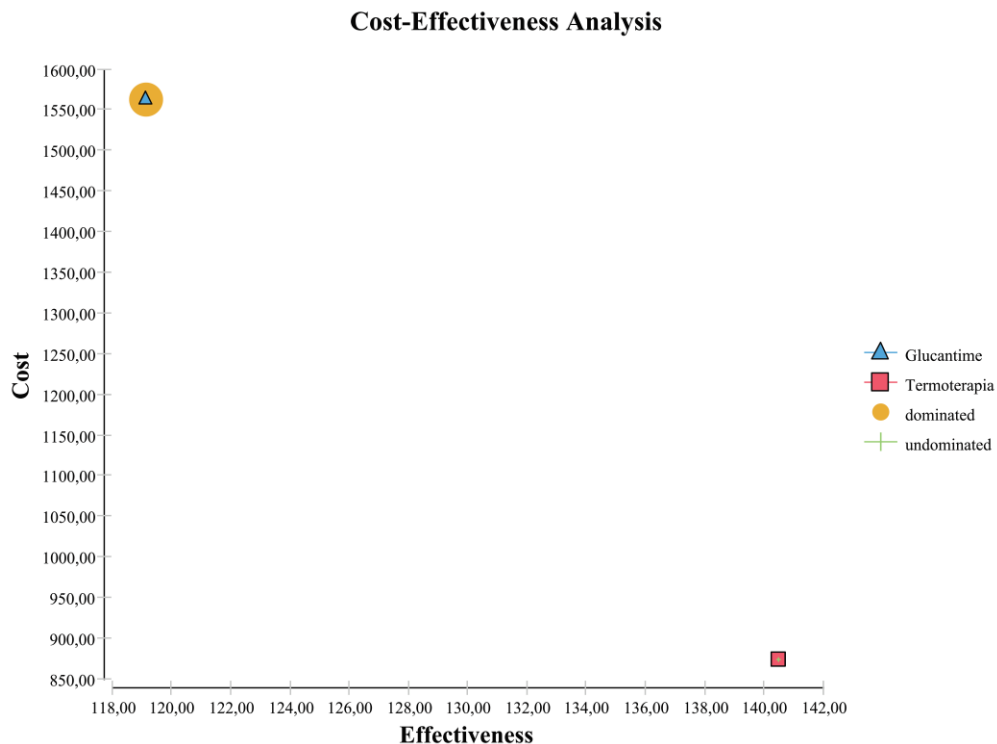


Figura 2. Plano de costo-efectividad (Costos en millones Vs DALYS evitados) para la termoterapia y el glucantime.

Con base en los DALYs expuestos en la tabla 2 se calculó el número de DALYs evitados en cada componente del modelo, los cuales se emplearon para los análisis de costo-efectividad (Figura 2). Cabe aclarar que el comportamiento expuesto en la figura 2 fue similar al hallado para el desenlace secundario (número de pacientes curados).

Tabla 3. Análisis de costo-efectividad de la termoterapia Vs Glucantime (Costos en millones por DALYs evitados y paciente curados)

Estrategia	C	CI	E	EI	IC/IE	Dominancia	CEM
DALYs evitados							
Termoterapia	885,36	--	140,75		--	--	6,29
Glucantime	1.552,34	667,97	119,99	-20,75	-32,14	Dominada	12,94
Pacientes Curados							
Termoterapia	885,98	--	4.124	--	--	--	0,21
Glucantime	1.553,52	667,54	6.016	1.892	0,35	--	0,26

C: Costos. CI: Costo Incremental. E: Efectividad. EI: Efectividad Incremental. CEM: Costo Efectividad Media.

La costo-efectividad de la Termoterapia fue \$6.290.510 por cada DALY evitado y de \$214.835 por paciente curado; para Glucantime fue \$12.936.660 por DALY evitado y

\$258.231 por paciente curado. En la razón incremental de costo-efectividad se encontró que aplicar termoterapia derivaría en el ahorro de \$32.141.630 por cada DALY adicional evitado, en comparación con la aplicación del Glucantime, y cada paciente adicional curado costaría \$352.830 (Tabla 3).

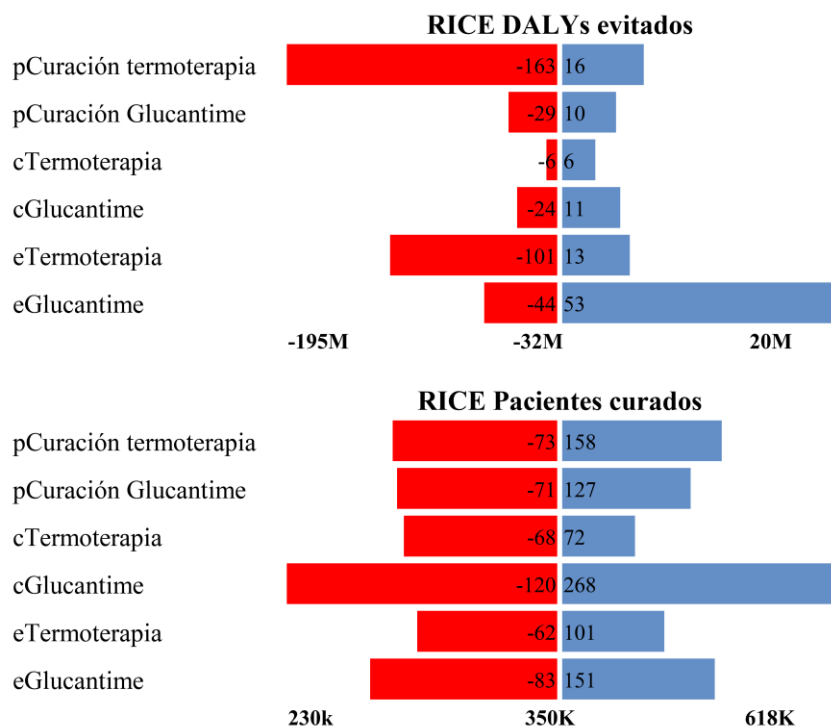


Figura 3. Análisis de sensibilidad determinístico Gráfico Tornado.

En el análisis de sensibilidad determinístico se observó que los parámetros que incorporan mayor incertidumbre en la costo-efectividad incremental es el cambio en la probabilidad de curación con la termoterapia para los DALYs evitados y el costo del Glucantime para el número de pacientes curados, vale precisar que en todos los escenarios la termoterapia resultaría costo-efectiva a la luz del umbral de tres veces el PIB per cápita colombiano (Figura 3).

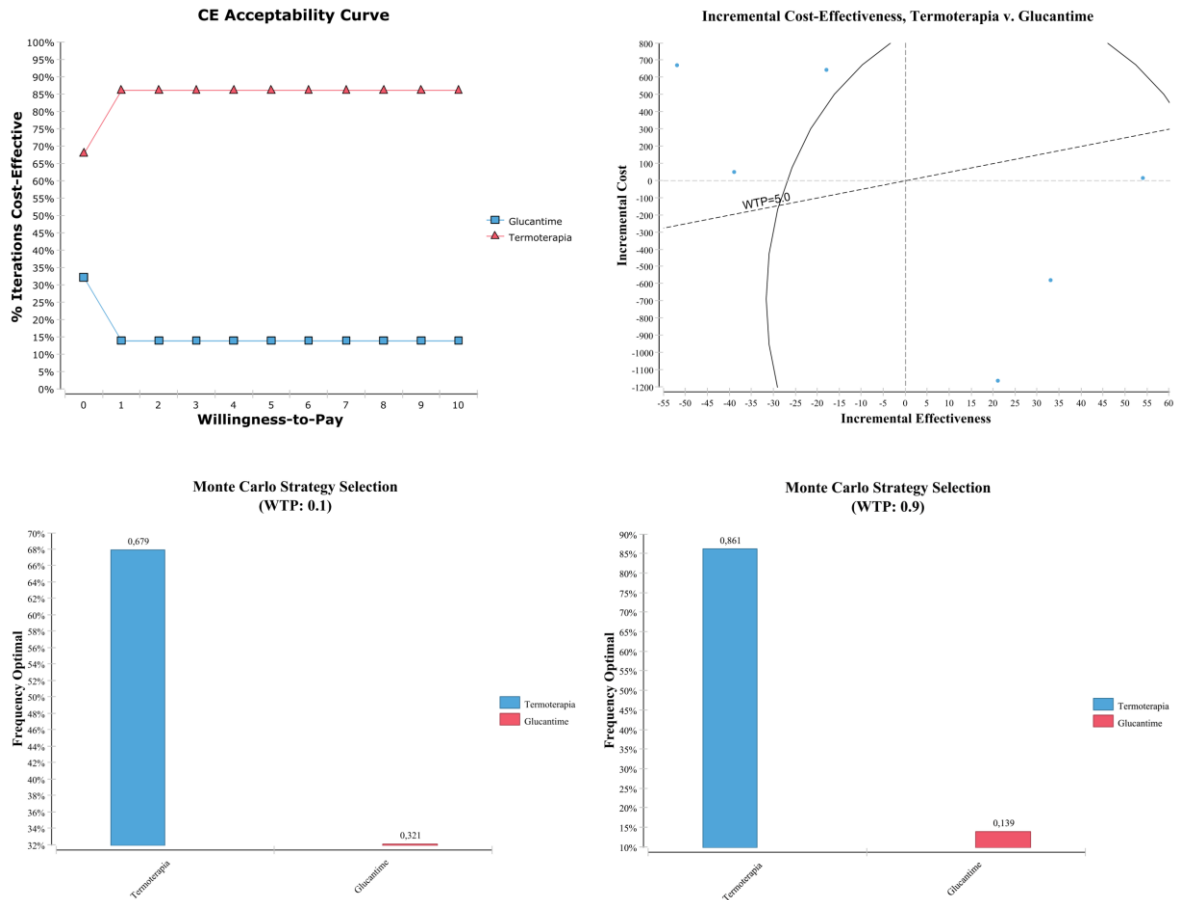


Figura 4. Análisis de sensibilidad por curva de aceptabilidad, costo-efectividad incremental con umbral y estrategia óptima con 10000 simulaciones de Monte Carlo.

En el análisis de sensibilidad probabilístico para los DALYs evitados se observa en la curva de aceptabilidad que, independientemente de la voluntad a pagar, resulta más costo-efectiva la termoterapia, demostrando que es una estrategia dominante. En el plano de costo-efectividad incremental se encontró que la mayoría de los casos simulados quedaban en los cuadrantes I y IV. En la selección de la estrategia óptima, con una disposición a pagar de \$100.000, el 67,9% de los casos simulados indican que la termoterapia es más costo-efectiva y aumentando la disposición a pagar hasta \$900.000 se reporta la misma conclusión en el 86,1% de los casos (Figura 4). Para el número de pacientes curados, la termoterapia se identificó como la estrategia óptima en el 68,2% de los casos, empleando un umbral de \$300.000.

En la figura 4 se presenta el Beneficio Monetario Neto de las alternativas para los

DALYs evitados en Leishmaniasis cutánea; en diferentes disposiciones a pagar la termoterapia constituye la estrategia con el mayor beneficio monetario neto.

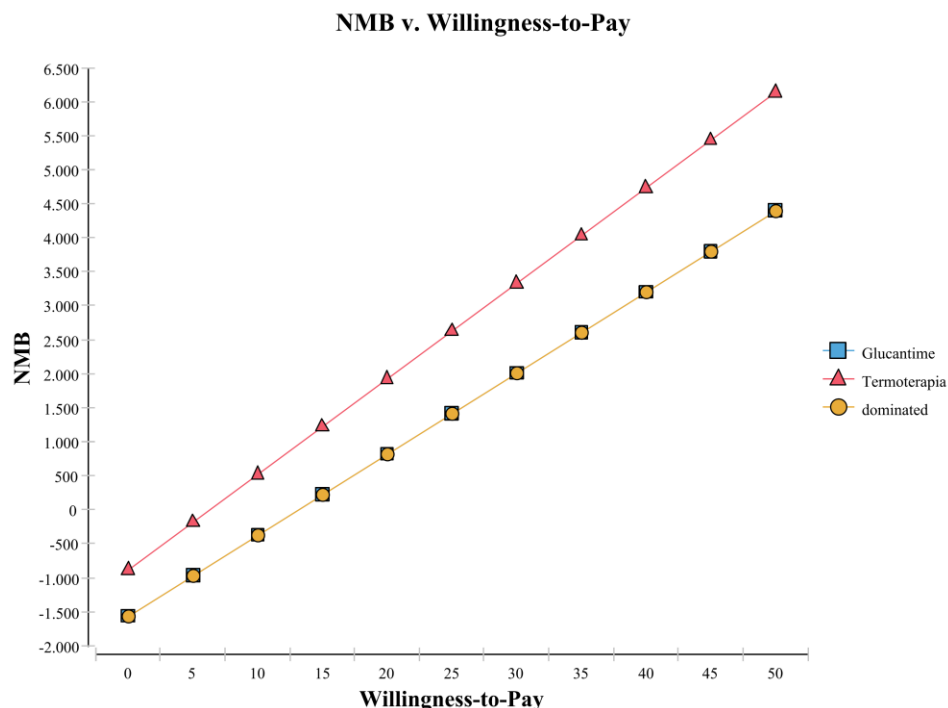


Figura 5. Beneficio Monetario Neto (en millones) de la termoterapia y el Glucantime para los DALYs evitados en Leishmaniasis cutánea, según diferentes disposiciones a pagar.

Finalmente, en la tabla 4 se presenta la proporción de casos simulados en cada uno de los cuadrantes del plano de costo efectividad, destacándose que para los DALYs evitados la termoterapia es dominante en el 67,9% de los casos y costo-efectiva en el 18,2% de los casos con un valor incremental menor a \$ 1 millón; mientras que para la proporción de pacientes curados resultó costo-efectiva en el 72% de casos.

Tabla 4. Análisis de sensibilidad probabilístico con 1000 simulaciones de Monte Carlo.

Componente	Cuadrante	EI	CI	RICE	% DALYs	% Curados
C1	IV	>0	<0	Superior	67,9	0,0
C2	I	>0	>0	<1.0	18,2	72,0
C3	III	<0	<0	>1.0	0,0	0,0
C4	I	>0	>0	>1.0	0,0	12,8
C5	III	<0	<0	<1.0	0,0	1,4
C6	II	<0	>0	Inferior	13,9	13,8
Indiferente	Origen	=0	=0	0/0	0,0	0,0

Discusión

Este estudio es el primero en la literatura científica en exponer los valores de costo-efectividad de esta terapia para el tratamiento la enfermedad, con resultados favorables y de un elevado nivel de evidencia para los pacientes de Colombia, en la medida que los datos de eficacia y seguridad de las alternativas comparas se tomaron de ensayos clínicos fase IIb y III con infectados de este país; además con un elevado potencial de extrapolación para poblaciones con condiciones eco-epidemiológicas, clínicas y parasitológicas similares.

Las evidencias expuestas se suman a otras publicaciones previas en las cuales se ha concluido que la termoterapia puede aplicarse en pacientes con leishmaniasis cutánea, en la medida que presenta una eficacia terapéutica similar a los antimoniales pentavalentes aunque con una menor proporción de efectos adversos (Cardona, 2015). Esto toma mayor relevancia al tener presente algunas ventajas prácticas de la termoterapia como menor duración, mayor adherencia, no requerir exámenes paraclínicos y el poder utilizarse en pacientes con problemas renales, hepáticos o cardíacos, gestantes, niños y otros grupos en los que los antimoniales pentavalentes o la miltefosina están contraindicaciones (Safi, 2012; López, 2013).

Desde la perspectiva económica debe tenerse presente que las evaluaciones económicas completas en esta enfermedad son escasas y ninguna había evaluado tratamientos locales o físicos como la termoterapia, lo cual dificulta la comparación de los resultados hallados con publicaciones previas; sin embargo, es valioso indicar el costo por DALY evitado descrito en estudios previos, para otras intervenciones implementadas en esta enfermedad. En este sentido, el estudio del grupo de Reithinger en Afganistán reportó que la administración intralesional e intramuscular de antimoniales generaba un costo de US\$27 por paciente curado y US\$1.200 por DALY evitado (Reithinger, 2007), lo que resulta significativamente menor al actual estudio y podría explicarse por el bajo costo de estos medicamentos en países asiáticos, en comparación con los suramericanos.

Por su parte, el grupo de Orellano en Argentina encontró una RICE por cada DALY evitado de US\$156 para una estrategia de diagnóstico temprano y US\$13.155 para la utilización de ropa y cortinas impregnadas con insecticidas (Orellano, 2013), lo que resulta más elevado que la alternativa evaluada en este estudio y constituiría un antecedente

importante para diseñar estudios posteriores bajo el modelo de costo-efectividad generalizado que permita comprar diversas intervenciones para la enfermedad, con el fin de determinar si el control vectorial, el diagnóstico oportuno, el tratamiento convencional o los nuevos tratamiento locales y físicos resultan más o menos costo-efectivos.

En dos estudios realizados en Colombia se ha reportado que el costo por paciente tratado y curado con antimoniales es de US\$345 y por DALY evitado US\$15.215, durante un brote de la enfermedad (Vega, 2007), mientras que la evaluación de los tratamientos de la guía de manejo encontró que en los mayores de edad el costo incremental por DALY evitado fluctúa entre 30 y 44 millones de pesos y el costo por paciente curado entre 3.0 y 3.5 millones de pesos (Niño, 2014). Las diferencias halladas con respecto al actual estudio podrían sustentarse en tres fuentes de incertidumbre no contraladas en los análisis de sensibilidad; la primera correspondería a la incertidumbre estructural en la medida que uno de los estudios citados empleó un modelo Markov en el cual la reactivación de la infección no se incluyó como un falla terapéutica y el horizonte temporal fue superior al indicado para determinar la curación del paciente; la segunda sería una fuente de incertidumbre metodológica en la medida que algunos datos se tomaron de ensayos clínicos fase II o con problemas de calidad metodológica; finalmente, las divergencias entre los estudios también podrían sustentarse en la heterogeneidad de las poblaciones evaluadas.

Se debe tener presente que el tratamiento de la leishmaniasis cutánea presenta grandes oscilaciones en los costos debidas al protocolo de aplicación (intralesional o intramuscular), tipo de cuidado del paciente, tipo de régimen de salud; los cuales deben considerarse en el análisis de incertidumbre. Además, vale destacar que las investigaciones que han recomendado el uso de antimoniales pentavalentes por su bajo costo, generalmente no incluyen los costos asociados al manejo de los efectos adversos (Reithinger, 2007; Vanlerberghe, 2007).

Por otra parte, es oportuno hacer explícito algunas razones que han llevado al incremento del uso de los análisis de costo-efectividad en la actualidad, i) necesidad de priorizar la financiación de intervenciones, reducir inequidades en salud y direccionar el bienestar de generaciones futuras, ii) identificar la mejor forma de asignar los recursos en salud u optimizar el presupuesto en salud, iii) evitar o subsanar ineficiencias que muchos países presentan en la ganancia de estados de salud, iv) basar la política de salud,

particularmente en países pobres o de ingresos medios, en los costos y efectos que presenten diferentes intervenciones en salud, y v) mejorar las guías de práctica clínica (Tan-Torres, 2003).

También deben considerarse diversas limitaciones de esta modalidad de evaluación económica como el tipo de ítems de costeo que deben incluirse, los costos extras por los años de vida ganados por una intervención, la variabilidad en la forma de implementar las intervenciones en diferentes contextos o regiones, la valoración del efecto nulo cuando los procesos de salud están interrelacionados, entre otros (Tan-Torres, 2003). A estas se suma como principal limitación de este estudio el hecho de no poder realizar análisis por subgrupos, en la medida que los reportes del SIVIGILA son deficientes en la descripción de los casos incidentes según algunas características importantes para la estimación de la costo-efectividad como la especie infectante y el número, tamaño, tipo y ubicación de las lesiones.

En coherencia con lo anterior, estudios posteriores deberían mejorar el análisis de subgrupos así como la integración de un costeo desde la perspectiva social, en la medida que el tratamiento con antimoniales pentavalentes genera mayores costos relacionados con el transporte hasta el lugar del tratamiento, gastos de bolsillo para pagar servicios de consulta externa, los costos indirectos relacionados con pérdida de actividades productivas del paciente y su familia, entre otros que resultan mayores en comparación con la termoterapia dado que el primero exige mayor número de visitas médicas y mayores costos sociales relacionados con el tratamiento en sí mismo y el manejo de los efectos adversos.

Conclusión: La termoterapia constituye una estrategia altamente costo-efectiva para el tratamiento de la Leishmaniasis cutánea en Colombia, su incorporación en las guías de práctica clínica podría representar ahorros de aproximadamente 32 millones de pesos por cada DALY evitado adicional y el gasto de \$352.830 por cada paciente curado adicional, en comparación con el uso del Glucantime. Esta evidencia se suma a otras que han demostrado los múltiples beneficios de esta alternativa terapéutica, como la buena adherencia de los pacientes, sencillez de la aplicación, seguridad y bajo costo; lo que resulta coherente con los objetivos de la OMS, del DNDi o iniciativa de desarrollo de medicamentos para enfermedades olvidadas (Drugs for Neglected Diseases initiative) y otros entes que buscan fomentar la investigación en nuevos medicamentos para esta enfermedad y orientar acciones

sanitarias para su manejo en Colombia y países con patrones parasitológicos, clínicos y epidemiológicos similares.

Conflicto de intereses: Ninguno de los autores declara conflicto de interés para la publicación de este manuscrito.

Financiación: Recursos en especie Universidad EAFIT, Universidad de Antioquia.

Referencias bibliográficas

- Acosta N, Peñaloza R, Rodríguez J. (2008). Carga de la enfermedad en Colombia. Bogotá: Pontificia Universidad Javeriana.
- Alvar J, Vélez I, Bern C, Herrero M, Desjeux P, Cano J, et al. (2012) Leishmaniasis Worldwide and Global Estimates of Its Incidence. PLoS ONE. 7(5):1-12.
- Bacon KM, Hotez PJ, Kruchten SD, Kamhawi S, Bottazzi ME, Valenzuela JG, et al. (2013). The potential economic value of a cutaneous leishmaniasis vaccine in seven endemic countries in the Americas. Vaccine. 31(3):480-6.
- Cardona J, López L, Vélez I. (2015). Efficacy of thermotherapy to treat cutaneous leishmaniasis: a meta-analysis of controlled clinical trials. Plos One Clinical trial. DOI: 10.1371/journal.pone.0122569.
- Dedet JP, Pillot B, Gentilini M. (1991). Evaluation of the socioeconomic costs of cutaneous leishmaniasis in French Guiana. Rev Epidemiol Sante Publique. 39(2):129-33
- de Vries HJ, Reedijk SH, Schallig HD. (2015). Cutaneous leishmaniasis: recent developments in diagnosis and management. Am J Clin Dermatol. 16(2):99-109.
- Guerra JA, Maciel MG, Guerra MV, Talhari AC, Prestes SR, Fernandes MA, et al. (2015). Tegumentary leishmaniasis in the State of Amazonas: what have we learned and what do we need? Rev Soc Bras Med Trop. 48(Suppl 1):12-9.
- Instituto Nacional de Salud de Colombia, Sistema Nacional de Vigilancia en Salud Pública – SIVIGILA. (2016). Vigilancia Rutinaria. Bogotá: Instituto Nacional de Salud de Colombia.
- López L, Cruz C, Godoy G, Robledo S, Vélez I. (2013). Thermotherapy effective and safer than miltefosine in the treatment of cutaneous leishmaniasis in Colombia. Rev. Inst.

- Med. Trop. Sao Paulo.* 55(3):197-204.
- López L, Robayo M, Vargas M, Vélez I. (2012). Thermoherapy. An alternative for the treatment of American cutaneous leishmaniasis. *Trials.* 13:58.
- Marinho DS, Casas CN, Pereira CC, Leite IC. (2015). Health economic evaluations of visceral leishmaniasis treatments: a systematic review. *PLoS Negl Trop Dis.* 10(2):e0003527.
- Martinez O, Quintero P, Mayor L. (2015). Estimación de años de vida ajustados por discapacidad según subtipo de ataque cerebrovascular isquémico agudo. *Rev. Salud Pública.* 18(2):226-237.
- Masmoudi A, Hariz W, Marrekchi S, Amouri M, Turki H. (2013). Old World cutaneous leishmaniasis: diagnosis and treatment. *J Dermatol Case Rep.* 7(2):31-41.
- Murray CJL, Lopez AD, editors.(1996). The global burden of disease: a comprehensive assessment of mortality and disability from diseases, injuries, and risk factors in 1990 and projected to 2020. Boston: Harvard School of Public Health; 1-98.
- Niño CP. (2014). Análisis de costo-efectividad de los tratamientos incluidos en la guía de atención integral del Ministerio de Protección Social de 2010 en pacientes adultos con leishmaniasis cutánea y muco-cutánea en Colombia. Bogotá: Universidad Nacional de Colombia.
- Olliaro P, Vaillant M, Arana B, Grogl M, Modabber F, Magill A, et al. (2013). Methodology of Clinical Trials Aimed at Assessing Interventions for Cutaneous Leishmaniasis. *PLoS Negl Trop Dis.* 7(3):e2130.
- Orellano PW, Vazquez N, Salomon OD. (2013). Cost-effectiveness of prevention strategies for American tegumentary leishmaniasis in Argentina. *Cad Saude Publica.* 29(12):2459-72.
- OPS Organización Panamericana de la Salud. (2013). Leishmaniasis en las Américas: Recomendaciones para el tratamiento. Washington: OPS.
- Peñaloza RE, Salamanca N, Rodriguez JM, Rodriguez J, Beltrán AR. (2014). Estimación de la carga de la enfermedad para Colombia, 2010. Bogotá: Pontificia Universidad Javeriana.
- Reithinger R, Coleman PG. (2007). Treating cutaneous leishmaniasis patients in Kabul, Afghanistan: cost-effectiveness of an operational program in a complex emergency

- setting. *BMC Infect Dis.* 7:3.
- Ruoti M, Oddone R, Lampert N, Orué E, Miles MA, Alexander N, et al. (2013). Mucocutaneous leishmaniasis: knowledge, attitudes, and practices among paraguayan communities, patients, and health professionals. *J Trop Med.* 2013;2013:1-10.
- Safi N, Davis GD, Nadir M, Hamid H, Robert LL Jr, Case AJ. (2012). Evaluation of Thermotherapy for the Treatment of Cutaneous Leishmaniasis in Kabul, Afghanistan: A Randomized Controlled Trial. *Mil Med.* 177(3):345-51.
- Tan-Torres Edejer T, Baltussen R, Adam T, Hutubessy R, Acharya A, Evans DB, Murray CJL. (2003). WHO Guide to Cost-effectiveness Analysis. World Health Organization, Geneva. WHO.
- Trotti A, Colevas AD, Setser A, Rusch V, Jaques D, Budach V. et al. (2003). CTCAE v3.0: development of a comprehensive grading system for the adverse effects of cancer treatment. *SeminRadiat Oncol.* 3(3):176–181. doi: 10.1016/S1053-4296(03)00031-6.
- Vanlerberghe V, Diap G, Guerin P, Meheus F, Gerstl S, Van der Stuyft P, et al. (2007). Drug policy for visceral leishmaniasis: a cost-effectiveness Analysis. *Tropical Medicine and International Health.* 2(2):274–283.
- Vega JC, Sánchez BF, Montero LM, Montaña R, Del Pilar Mahecha M, Dueñes B, et al. (2007). Short communication: The cost-effectiveness of cutaneous leishmaniasis patient management during an epidemic in Chaparral, Colombia in 2004. *Trop Med Int Health.* 12(12):1540-4.
- Von Stebut E. (2015). Leishmaniasis. *J Dtsch Dermatol Ges.* Mar;13(3):191-200.
- WHO World Health Organization. (2014). Global health estimates 2014 summary tables: DALY by cause, age and sex, by WHO region, 2000-2012. Geneva: WHO.
- WHO World Health Organization. (2016). Disease Burden. Estimates for 2000–2012. Geneva: WHO.